

·儿童肿瘤·

化疗联合手术治疗小儿阴道内
胚窦瘤的疗效分析

全文二维码



开放科学码

滕 腾 刘江斌 吕志宝

【摘要】 目的 总结阴道内胚窦瘤患儿的临床资料,探讨阴道内胚窦瘤。化疗联合局部病灶切除的疗效。**方法** 回顾性分析2012年11月至2016年5月上海市交通大学附属儿童医院普外科收治的5例阴道内胚窦瘤患儿的临床资料,发病年龄3~14个月,平均 (6.8 ± 3.87) 个月,根据COG分期均为Ⅲ期,经阴道行膀胱镜检查肿块活检明确病理类型,术前予BEP或VIP方案化疗,化疗后根据影像学检查及经阴道膀胱镜检查确认可手术切除,再行经阴道或经腹部局灶性肿瘤切除术,术后继续化疗。

结果 5例患儿初始症状均为阴道出血,术前化疗2~5个疗程,化疗后血清AFP水平明显下降[化疗前 $713.55 \sim 18647$ ng/mL,平均为 (6455.8 ± 6325) ng/mL;化疗后术前 $4.09 \sim 36.4$ ng/mL,平均为 (17.74 ± 10.6) ng/mL];肿瘤大小明显缩小[化疗前直径 $1.74 \sim 4.33$ cm,平均为 (3.2 ± 1.09) cm,化疗后术前直径 $0.8 \sim 2.0$ cm,平均为 (1.28 ± 0.43) cm];术后病理检查结果提示2例切缘仍有肿瘤细胞残留,3例切缘未见肿瘤细胞;术后继续化疗2~4个疗程,5例患儿均获得随访,随访17~55个月,平均 (29.8 ± 14.85) 个月,血清AFP水平正常,影像学检查未见肿瘤复发,均无瘤存活。**结论** 化疗联合经阴道或经腹部局灶性肿瘤手术切除治疗小儿阴道内胚窦瘤可以达到良好的疗效,同时保留了患儿的生育功能。

【关键词】 阴道肿瘤;抗肿瘤联合化疗方案;泌尿生殖外科手术;儿童

【中图分类号】 R730.53 R730.56 R737.34

Treatment of vaginal endodermal sinus tumor with chemotherapy and surgery in infants. Teng Teng, Liu Jiangbin, Lv Zhibao. Department of General Surgery, Affiliated Children's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200062, China. Corresponding author: Liu Jiangbin, Email: ljbin888@163.com

【Abstract】 Objective To summarize the clinical data of vaginal endodermal sinus tumor in infants and explore the efficacies of transabdominal or transvaginal resection of local foci plus chemotherapy for vaginal endodermal sinus tumor. **Methods** From November 2012 to May 2016, clinical data were retrospectively analyzed for 5 infants with vaginal endodermal sinus tumor. The average onset age was (6.8 ± 3.87) (3–14) months. All cases belonged to COG stage Ⅲ. Pathological types were confirmed by biopsy through vagina by cystoscopy and preoperative chemotherapy of BEP/VIP prescribed. Based upon the findings of imaging studies and vaginal cystoscopy, transabdominal or transvaginal resection of foci tumor was performed after chemotherapy. **Results** The initial symptoms were vaginal bleeding. The serum AFP levels significantly decreased after 2–5 courses of chemotherapy [pre-chemotherapy 6455.8 ($713.55 \sim 18647$) ng/mL, pre-operation 17.74 ($4.09 \sim 36.4$) ng/mL]. The size of tumor significantly declined [pre-chemotherapy 3.2 ($1.74 \sim 4.33$) cm, pre-operation 1.28 ($0.8 \sim 2.0$) cm]. Marginal tumor cells persisted ($n=2$). All received 2–4 courses of chemotherapy. The average follow-up period was (29.8 ± 14.85) (17–55) months. The serum levels of AFP were normal and imaging examination revealed no recurrence. All cases survived tumor-free. **Conclusion** For vaginal endodermal sinus tumors, chemotherapy plus transvaginal or transabdominal focal surgery may obtain excellent outcomes and preserve fertility function in infants.

【Key words】 Vaginal Neoplasms; Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols; Urogenital Surgical Procedures; Child

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.08.011

作者单位:上海交通大学附属儿童医院普外科(上海市,200062)

通信作者:刘江斌,Email:ljbin888@163.com

生殖细胞肿瘤约占所有儿童恶性肿瘤的3%。在生殖细胞肿瘤中,阴道为原发部位者约占3%~8%^[1]。在其不同组织类型中,内胚窦瘤是最常见的一种,文献报道的病例约120例,大多为个案报道,故尚未形成统一的治疗方案^[2]。以前常用的治疗方案是根治性手术联合辅助放疗或化疗,但这些患儿在治疗后会失去生育功能^[2]。近年,有文献报道采用单纯化疗方法治疗阴道内胚窦瘤可以达到临床完全缓解,但仍然有不少患儿发生了不良结局^[3,4]。本文旨在分析采用化疗联合经阴道或经腹手术切除局部病灶治疗阴道内胚窦瘤的经验,现报告如下。

材料与方法

一、病例资料

2012年11月至2016年5月上海交通大学附属上海市儿童医院共收治阴道内胚窦瘤患儿5例,起始治疗全部在本院进行。年龄3~14个月,平均 (6.8 ± 3.87) 个月,初始症状均为阴道出血,其中1例阴道内排出2 cm肿块。5例通过体格检查及影像学检查确定肿瘤部位,且均行病理活检,其中1例为阴道内排出肿物,行组织病理学活检;其余患儿均在麻醉下行膀胱镜经阴道检查,并行肿物活检。

二、治疗及随访

所有患儿病理诊断明确后予以BEP[博来霉素 15 mg/m^2 (d1~d3) + 依托泊苷 100 mg/m^2 (d4~d8) + 顺铂 20 mg/m^2 (d4~d8)]或VIP[长春新碱 3 mg/m^2 (d1~d3) + 异环磷酰胺 1.5 mg/m^2 (d1~d5) + 顺铂 20 mg/m^2 (d1~d5)]方案化疗,术前化疗2~5个疗程,首发病例常规选用BEP方案化疗,若化疗不敏感,为难治型或复发病例可选用联合VIP方案;患儿影像学检查及麻醉下膀胱镜经阴道检查结果提示,肿瘤较前明显缩小,侵犯部位行手术治疗;

若肿瘤距阴道口较近,行经阴道肿瘤局灶性手术切除,若肿瘤位于阴道近端无法经阴道手术则通过经腹部手术切除局灶性肿瘤。术后再予以化疗至AFP水平降至正常后2个疗程,通过患儿复诊方式进行随访,随访起点为最后一次化疗结束时。随访主要包括体格检查、血清AFP、B超、腹部和盆腔CT及肺功能等。

结果

本组患儿化疗前均行病理活检确诊为内胚窦瘤,根据COG分期5例均为Ⅲ期,术前分别予BEP或VIP方案化疗2~5个疗程,平均3.4个疗程,见表1。血清AFP水平下降明显[化疗前 $713.55 \sim 18\,647 \text{ ng/mL}$,平均为 $(6\,455.8 \pm 6\,325) \text{ ng/mL}$;化疗后术前 $4.09 \sim 36.4 \text{ ng/mL}$,平均为 $(17.74 \pm 10.6) \text{ ng/mL}$],见图1;肿瘤大小明显缩小[化疗前直径 $1.74 \sim 4.33 \text{ cm}$,平均为 $(3.20 \pm 1.09) \text{ cm}$,化疗后术前直径 $0.8 \sim 2.0 \text{ cm}$,平均 $(1.28 \pm 0.43) \text{ cm}$],见表1。根据患儿影像学检查及麻醉下阴道镜检查证实肿瘤范围局限,可行手术局灶性切除,患儿肿瘤均位于阴道后壁,其中2例因距阴道口 $<2 \text{ cm}$ 行经阴道手术,其余患儿肿瘤均位于阴道穹窿远侧离阴道口较远,行经腹部保留子宫阴道后壁局灶性肿瘤切除。围手术期CT结果见图2。术后病理检查结果提示:2例切缘可见少量肿瘤细胞,其余患儿镜下见纤维结缔组织中炎细胞浸润,未见肿瘤细胞。所有患儿术后继续予BEP或VIP方案化疗2~4个疗程,在整个治疗过程中,肝肾功能基本正常,但也出现了一些常见并发症(恶心呕吐、脱发、口腔炎、肛周炎及骨髓抑制等)。其中1例出现严重骨髓抑制,并伴有右侧髋关节化脓性关节炎,转至骨科行髋关节切开引流术。5例化疗结束后随访过程中并发症逐渐改善。

表1 5例阴道内胚窦瘤患儿的临床资料

Table 1 Clinical data of endodermal sinus tumor in 5 infants

病例	年龄 (月)	初始症状 持续时间	AFP (ng/mL)		肿瘤直径大小 (cm)		术前 化疗	术后 化疗	COG 分期	随访时间 (月)	复发
			化疗前	化疗后	化疗前	化疗后					
1	6	阴道出血持续1个月	18647	36.4	4.05	1.08	BEP×2 VIP×2	BEP×1 VIP×2	Ⅲ	55	否
2	7	阴道出血持续1个月	6031	17.51	4.33	1.52	BEP×1 VIP×2	BEP×3 VIP×1	Ⅲ	34	否
3	3	阴道出血持续6个月	3668	4.09	3.86	2.0	BEP×4 VIP×1	BEP×1 VIP×1	Ⅲ	26	否
4	4	阴道出血持续6个月	3220	18.22	1.74	1.0	BEP×3	BEP×4	Ⅲ	17	否
5	14	阴道出血持续2个月	713	12.5	2.04	0.8	BEP×2	BEP×4	Ⅲ	17	否

截至目前患儿均获得成功随访,并进行规律复诊,随访时间 17~55 个月,平均(29.8 ± 14.85)个月。随访过程中患儿血清 AFP 水平均正常,B 超及盆腔 CT 均未见肿瘤复发,均无瘤存活至今。

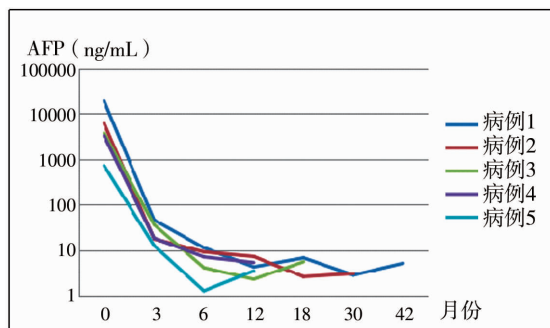


图 1 5 例阴道内胚窦瘤患儿 AFP 水平的变化趋势

Fig. 1 Change trend of AFP level in 5 endodermal sinus tumor infants

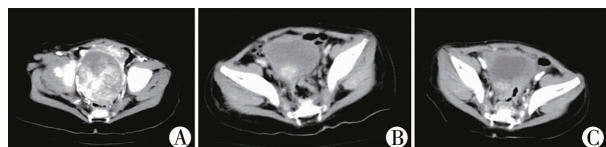


图 2 阴道内胚窦瘤患儿不同时期 CT 图 注 A:化疗前; B:术前; C:术后

Fig. 2 CT scans at different timepoints in children of vaginal endodermal sinus tumor

讨 论

阴道内胚窦瘤是一种罕见的高度恶性小儿妇科肿瘤,一般发生在 3 岁以下。Tang 等^[2]分析了 1995—2014 年英文文献报道 77 例阴道内胚窦瘤患儿,治疗方法各有不同,其中 56 例仅行化疗,13 例行局部肿瘤切除联合化疗,8 例行根治性手术(子宫全切和部分阴道切除)联合化疗。虽然 5 年生存率达 87.6%,但仍有 12 例复发,7 例死亡。

阴道内胚窦瘤典型临床症状为阴道出血,有时会伴有阴道内排出息肉样肿物^[5]。本组病例从发病到就诊的持续时间最少 1 个月,其中 2 例在发病 6 个月后才确诊,患儿初发症状均为阴道出血。因此婴幼儿时期的阴道出血,排除外伤、性虐待、异物、阴道炎、服用雌激素等情况时,还需常规行直肠指检、B 超甚至盆腔 CT 等检查。血清 AFP 水平在肿瘤治疗过程中表现敏感,5 例化疗前异常升高,化疗后显著下降。下降或恢复正常可以作为辅助化疗有效或术后及辅助化疗后无瘤状态的评估指标之一,亦可作为术后复查指标之一^[6]。本组患儿随访过程中复查 CT 等影像学检查未见复发和转移,

AFP 水平均正常。在治疗前需行麻醉下阴道镜检查评估肿瘤,同时行肿瘤活检术。血清 AFP 水平升高和肿瘤病理活检即可诊断内胚窦瘤。组织形态学及免疫组织化学检查有助于内胚窦瘤的诊断和鉴别诊断,组织形态学常见特征性结构有微囊和网状结构、内胚窦结构、腺管-腺泡结构和乳突状结构,免疫组织化学染色 AFP 为内胚窦瘤的特征性标记^[7]。

小儿阴道内胚窦瘤恶性程度高,如不治疗,一般在诊断后 2~4 个月内死亡^[7]。1965 年以前,阴道内胚窦瘤的治疗主要采用根治性手术和放疗。该模式不仅副反应大,后遗症多,而且治疗效果也不理想,生存率仅 57.13%^[8]。根治性手术自全阴道切除到盆腔廓清术,都会导致患儿丧失生育功能和性功能,有时甚至还会丧失膀胱和直肠的功能,这对患儿的生存质量造成极大影响。自铂类作为基础化疗方案应用于内胚窦瘤后其预后得到了明显改善。Hwang^[9]报道了 2 例单纯手术切除的阴道内胚窦瘤,术后予 VAC(长春新碱、放线菌素 D、环磷酰胺)方案化疗,1 例化疗后 4 个月复发,改为 BEP 方案化疗 2 个疗程后 AFP 水平恢复正常。目前小儿内胚窦瘤的治愈率已经显著提高,治疗方案已经从以手术为主辅以术后化疗转变为手术、化疗相结合的个体化综合治疗。近几年来,以铂类化疗为基础的治疗方案多样,Christine 等^[10]报道了 14 例阴道内胚窦瘤病例,化疗后 4 例行大范围的根治性手术,10 例行局部肿瘤切除术,术后均无瘤存活;Tang 等^[2]报道 8 例阴道内胚窦瘤患儿中 4 例行手术局灶性肿瘤切除术后化疗,4 例未行手术仅行化疗,均长期存活;Rajagopal 等^[11]报道 6 例阴道内胚窦瘤患儿,均未行手术治疗,2 例复发,2 例单纯化疗,2 例配以辅助放疗,1 例失访,5 例均存活。无论是单纯化疗,还是先手术后化疗、先化疗后手术,均能达到良好的预后。但 Bhatt 等^[12]复习近 30 年文献,对比了单纯化疗和手术联合化疗的复发率分别为 14% 和 13%,无明显差异。然而一些报道中未明确化疗药物剂量及化疗疗程。本组病例化疗疗程为 6~7 个,且严重不良事件少,仅 1 例化疗过程中出现右侧髋关节化脓性关节炎。

本组病例均为 COG 分期 III 期,大部分文献报道无明确分期,只有一小部分病例行一期手术切除后化疗,大部分病例只行活检术。对于肿瘤较大的个体,一期行手术切除损伤范围大,甚至可能影响以后生育功能,因此对于这类患儿可先行辅助化疗,

这样既可使肿瘤缩小,利于手术完整切除,增加根治性切除率,也可采用敏感化疗方案,利于术后继续化疗。本组病例在明确诊断后给予及时、足量、有效的化疗,同期行局灶病灶切除术,术后继续化疗至AFP正常2个疗程(图3),保留阴道、子宫及卵巢,疗效显著,随访未见复发和转移,并能达到保存生育能力及提高患儿日后生活质量的目的。

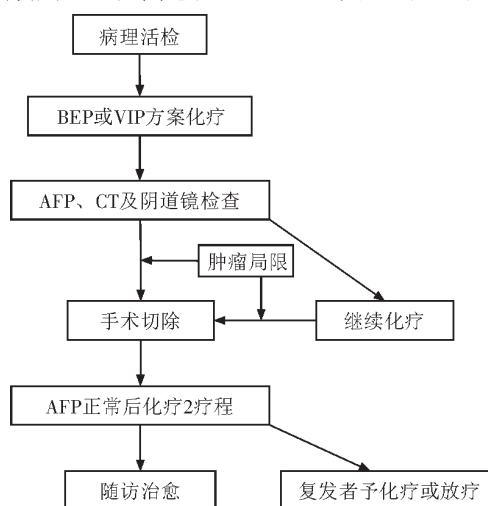


图3 阴道内胚窦瘤诊治流程

Fig.3 Diagnostic and therapeutic flows of vaginal endodermal sinus tumor

虽然辅助化疗联合局灶性肿瘤手术切除是目前主要的阴道内胚窦瘤治疗方案,也有病例报道单纯化疗也能达到较好的疗效,但这些研究都缺乏大样本的病例分析,单纯化疗的长期疗效及化疗药物的毒副作用需要进一步随访。保留子宫卵巢的局灶性肿瘤切除联合辅助化疗的治疗方案能达到较好的疗效,但远期疗效的评估仍需行多中心大样本长期随访研究。

参考文献

- Link MP, Goorin AM, Miser AW, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity[J]. N Engl J Med, 1986, 314(25): 1600-1606. DOI: 10. 1056/NEJM198606193142502.
- Tang QL, Jiang XF, Yuan XP, et al. Prognosis of eight chinese cases of primary vaginal yolk sac tumor with a review of the literature[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(21): 9395-9404. DOI: 10. 7314/apjcp. 2014. 15. 21. 9395.
- Lopes LF, Chazan R, Sredni ST, et al. Endodermal sinus tumor of the vagina in children[J]. Med Pediatr Oncol, 1999, 32(5): 377-381. DOI: 10. 1002/(SICI) 1096-911X (199905) 32: 53. 0. CO; 2-Y.
- Tao T, Yang JX, Cao DY, et al. Conservative treatment and long-term follow up of endodermal sinus tumor of the vagina[J]. Gynecol Oncol, 2012, 125(2): 358-361. DOI: 10. 1016/j. ygyno. 2011. 12. 430.
- Rescorla FJ, Billmire DF, Vinocur CD, et al. The effect of neoadjuvant chemotherapy and surgery in children with malignant germ cell tumors of the genital region: a pediatric intergroup trial[J]. J Pediatr Surg, 2003, 38(6): 910-912. DOI: 10. 1016/s0022-3468(03)00121-0.
- Arafah M, Zaidi SN. A case of yolk sac tumor of the vagina in an infant[J]. Arch Gynecol Obstet, 2012, 285(5): 1403-1405.
- Andersen WA, Sabio H, Durso N, et al. Endodermal sinus tumor of the vagina the role of primary chemotherapy[J]. Cancer, 1985, 56(5): 1025-1027. DOI: 10. 1002/1097-0142(19850901)56:5<1025::aid-encr2820560509>3. 0. co; 2-x.
- Young RH, Scully RE. Endodermal sinus tumor of the vagina: A report of nine cases and review of the literature[J]. Gynecol Oncol, 1984, 18(3): 380-392. DOI: 10. 1016/0090-8258(84)90050-7.
- Hwang EH, Han SJ, Lee MK, et al. Clinical experience with conservative surgery for vaginal endodermal sinus tumor[J]. J Pediatr Surg, 1996, 31(2): 219-222. DOI: 10. 1016/s0022-3468(96)90000-7.
- Mauzkorholz C, Harms D, Calaminus G, et al. Primary chemotherapy and conservative surgery for vaginal yolk-sac tumour Maligne Keimzel tumoren Study Group[J]. Lancet, 2000, 355(9204): 625. DOI: 10. 1016/s0140-6736(99)05215-0.
- Rajagopal R, Ariffin H, Krishnan S, et al. Pediatric vaginal yolk sac tumor: reappraisal of treatment strategy in a rare tumor at a unique location[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2015, 37(5): 391-395. DOI: 10. 1097/MPH. 0000000000000344.
- Bhatt MD, Braga LH, Stein N, et al. Vaginal yolk sac tumor in an infant: a case report and literature review of the last 30 years[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2015, 37(5): e336. DOI: 10. 1097/MPH. 0000000000000325.

(收稿日期:2018-04-13)

本文引用格式:滕腾,刘江斌,吕志宝. 化疗联合手术治疗小儿阴道内胚窦瘤的疗效分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2020, 19(8): 717-720. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2020. 08. 011.

Citing this article as: Teng T, Liu JB, Lv ZB. Treatment of vaginal endodermal sinus tumor with chemotherapy and surgery in infants[J]. J Clin Ped Sur, 2020, 19(8): 717-720. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2020. 08. 011.